

『慢性頭痛治療における漢方薬の有効性』に関する研究

分担研究者 花輪 壽彦 北里研究所東洋医学総合研究所所長

研究要旨 漢方薬が慢性頭痛の予防薬として有用か検討した。慢性頭痛で北里大学病院・北里研究所病院に通院しており予防薬の代わりに漢方薬を希望する患者23例に対し、2種類の漢方薬を投与した。漢方薬は「証」に従って投与されるが、今回は陰と陽の分類に随い、陰証にはツムラ呉茱萸湯エキス7.5G分3（18例）、陽証にはツムラ五苓散エキス7.5G分3（5例）を1ヶ月間投与した。漢方薬の効果は自覚症状の改善度・頭痛日記・筋硬度計電子瞳孔計（Irisorder®）を用いて、著効・有効・無効・有害の四段階で評価した。結果は著効4例（うち呉茱萸湯群3、五苓散群1）、有効13例（呉茱萸湯群10、五苓散群3）、無効5例（呉茱萸湯群5）、有害1例（五苓散群1）であり、有効率（有効以上）は74%であった。漢方薬は予防薬として有用と思われ、現代医薬品で十分な効果が得られない場合や副作用などがある場合積極的に試みる価値がある。今後は漢方の特徴を生かしたランダム化比較試験をデザインし、症例数を増やして研究を進める予定である。

A. 研究目的

慢性頭痛はそれ自身生命に対する危険を有するものではないが、頭痛の程度に応じて患者の日常生活を制限し、いわゆる Quality of Life (QOL) に大きく影響する。日本での大規模疫学調査によると、15歳以上の片頭痛有病率は8.4%で、そのうち約74%が日常生活にかなり支障をきたしている。

他方、頭痛に対する治療のために定期的に医療機関を受診している患者は全体の2.7%に過ぎない。これは、慢性頭痛が生命に直接危険を及ぼすものでないこと、それゆえ患者側に現状に対するあきらめ感があること、薬局等で市販されている非ステロイド系鎮痛剤である程度効果が認められること等が影響し

ていると考えられる。

しかし頭痛により日常生活が制限され、就労にも影響が及ぶようになると、患者自身のQOLはもちろんのこと、患者の数が多い点を考えると国家経済の点でも大きな損失が存するであろうと推定される。したがって慢性頭痛患者に適切な医療を提供し、そのQOLを高めることが、社会的ニーズとしても医療側に求められているといえよう。

2000年4月に我が国でトリプタン系薬剤が片頭痛の発作時治療薬として登場したことにより、慢性頭痛、特に片頭痛の治療は大きな変化を遂げた。有用性の高いトリプタン系薬剤については新聞や雑誌等でも大きく取り上げられ、患者の慢性頭痛に対する認識も以前

に比較して深まり、医療機関受診率も今後向上していくと考えられる。

一方、片頭痛予防薬に関しても塩酸ロメリジンが 1999 年に承認されたが、発作時治療薬におけるトリプタン系薬剤ほどのインパクトはない。また、他に頭痛予防薬として使用されているプロプラノロール、トリプタノール、ワソランといった薬剤についても、有効率は 50~70%と報告されている²⁾が副作用が比較的多い点で問題がある。

漢方薬については、従来から多種の方剤が頭痛の予防薬として用いられてきた。漢方薬は個々の患者の現在の体調や体質（証）に応じて処方し、頭痛だけに的を絞るわけではない。したがって西洋薬のように作用機序が明確でなく、ほとんど解明されていないといって過言でない。しかし患者の個別の事情に木目細やかな対応が可能であり、副作用も起こりにくく、冷え症や月経痛といった随伴症状も同時に軽快させることができるというメリットがある。有効性についても漢方臨床の現場でははっきりと認められる印象がある。

今回漢方薬が慢性頭痛の予防薬として有用かを二種類の方剤を用いて検討したので報告する。

B. 研究方法

北里大学病院・北里研究所病院の頭痛外来に通院しており頭痛予防薬の代わりに漢方薬を希望する患者 23 例を対象とした(男/女=2/21、年齢=24-77 平均 47.8 歳)。頭痛の型は片頭痛 13 例、緊張型頭痛 2 例、混合型頭痛 8 例であった。

対象者が頭痛予防薬を服用していた場合は中止してもらい、1 ヶ月間のウォッシュアウト期間を設けた。

方剤投与前に表 1 を内容とするアンケート聴取、漢方診察(顔色や舌等を観察する望診^{ぼうしん}、患者から発する音やにおいを感知する聞診^{ぶんしん}、症状や経過を患者から聞く問診^{もんしん}、脈や腹等を触って感知する切診^{せつしん})を行った。また、頭痛に伴う肩こりを客観的に評価する目的で筋硬度計を用いた僧帽筋硬度の測定を行った³⁾。さらに北里研究所病院の患者に対しては、電子瞳孔計 (Binocular Infrared Video Pupillography)を用いた測定を行った⁴⁾。電子瞳孔計は瞳孔の対光反応を詳細に分析することにより自律神経バランスを評価する装置である。

表 1

①頭痛改善度	著明改善
	改善
	やや改善
	不変
	悪化
②生理痛	改善
	不変
	悪化
③手足の冷え	改善
	不変
	悪化

今回は頭痛に使用する代表的方剤である呉茱萸湯と五苓散を用いた。それぞれの構成を表 2 に示す。手足が冷え、片側項筋・後頭部からこめかみにかけて嘔気を伴う頭痛がある者に対しては呉茱萸湯を、口渴感やのぼせ感を伴い、暑がり尿量が少ない傾向があり、頭全体の痛みがある者に対しては五苓散を投与した。上記判断に際しては他の漢方診察所

見も考慮した。上記二方剤以外の証と考えられる患者についても単純化するためにいずれか近いほうを投与した。

表 2

呉茱萸湯	大棗	4.0g
	人參	2.0g
	呉茱萸	3.0g
	生姜	1.5g
五苓散	沢瀉	4.0g
	猪苓	3.0g
	桂皮	1.5g
	蒼朮	3.0g
	茯苓	3.0g

患者を呉茱萸湯群、五苓散群に振り分け、4週間の服用を指示した。いずれも㈹ツムラのエキス製剤で一日量は7.5gとし、原則として一日3回食前服用とした。

4週間後に再度アンケート聴取、漢方診察を行い、筋硬度計、北里研究所病院の患者については電子瞳孔計を用いた測定も行った。なお原則として全期間を通じて頭痛日記の記入を指示し、トライアル終了時に提出してもらった。

評価項目は頭痛日記におけるアンケートにおける患者の自覚所見、1ヶ月間の頭痛回数、鎮痛薬の使用回数、僧帽筋硬度、電子瞳孔計による自律神経バランスとした。自覚所見は頭痛程度の改善度、冷えの改善度、月経痛の改善度を評価対象とした。また付随的に脈診や腹診等の漢方診察所見も適宜評価した。

頭痛回数、鎮痛薬使用回数、筋硬度については対応のある t 検定を利用して投与前後の有意差の有無を検討した。危険率は5%に設定した。

（倫理面への配慮）

すべての患者に試験の内容を十分に説明して書面による同意を得た。また試験の内容は各施設の倫理委員会において承認された。

C. 研究結果

23例のうち18例が呉茱萸湯群に、5例が五苓散群に振り分けられた。漢方医学的見地からは釣藤散や桂枝茯苓丸等、他の方剤の証と考えられる患者も数例あったが上記2群のいずれかに振り分けた。

自覚的な頭痛の程度の改善度は表3の通りであった。

表 3

著明改善	4例(呉茱萸湯群3、五苓散群1)
改善	5例(呉茱萸湯群5例)
やや改善	8例(呉茱萸湯群5例、五苓散群3例)
不変	5例(呉茱萸湯群5例)
悪化	1例(五苓散群1例)

後述するように、今回他のパラメータについては投与前後で差を認めなかったため、自覚的改善度で有効性を判断した。すなわち、著明改善例を著効、改善とやや改善例を有効、不変例を無効、悪化もしくは副作用発現例を有害と判断した。その結果、著効4例(呉茱萸湯群3、五苓散群1)、有効13例(呉茱萸湯群10例、五苓散群3例)、無効5例(呉茱萸湯群5例)、有害1例(五苓散群1例)であった。著効と有効を合わせた有効率は全体で74%で、このうち呉茱萸湯群等の有効率は72%、五苓散群の有効率は80%であった。なお有害の1例

総合研究報告書

は、それまで2日に1回の頻度で生じていた頭痛が服薬当初の一週間全く消失したが、その後再び出現し、かえって痛みを強く感じるようになったという興味深い症例であった。著効例と有効例をレスポナー、無効例と有害例をノンレスポナーとし、以下検討する。

レスポナーの頭痛回数の変遷を図1に示す。投与前1ヶ月間の頭痛回数は平均15.1回であったが投与後1ヶ月間は平均7.7回と、有意に減少した($p=0.005$)。なおノンレスポナーについては投与前後も7.4回で変化を認めなかった。鎮痛剤使用回数はレスポナーが11.3回から5.0回へ($p=0.04$)、ノンレスポナーが4.8回から4.5回へ($p=0.4$)と、こちらもレスポナーでのみ有意に減少した。

筋硬度計で測定したレスポナーの僧帽筋硬度の変化を図2に示す。投与前の筋硬度は70から206(kPa/cm)と大きな個体差があり、投与前後で一定の傾向を示さなかった(平均127から129へ、 $p=0.68$)。ノンレスポナーについても同様であった(平均133から134へ、 $p=0.93$)。

電子瞳孔計で自律神経バランスの評価を行ったが前後で特異的な変化を示さなかった。

自覚的な冷えと月経痛の変化について表4に示す。もともと冷えのない者も含めた冷えの改善率は21%であった。月経痛の改善率は20%であった。

表4

	改善	不変	悪化
自覚的な冷え	5	17	1
月経痛※	2	10	0

※月経のない11例は除外

その他の所見では、他覚的な冷えが改善した症例や、局所の微小循環障害を漢方医学的に表現した瘀血おけつの改善を腹診上認めた症例がそれぞれ複数存在した。

なお全体を通じて発疹や浮腫等、漢方薬の副作用を呈したと考えられる症例は存在しなかった。

D. 考察

慢性頭痛は長い間、「頭痛もち」という言葉に代表されるように、一般社会において疾病という概念で捉えられることは少なく、我が国では「持病」という特殊な概念で捉えられてきた。しかし医療の目的が、生命を救うことからQOLを改善することへ拡大されるにつれ、慢性頭痛も医療の対象と考えられるようになり、特に片頭痛については、その発症機序の解明や治療法を巡って様々な研究がなされてきた。特にトリプタン系薬剤というきわめて革命的な薬剤の登場後は、一般社会も慢性頭痛を疾病と考えるようになり、その評価も正当になりつつあると考えられる。このような事情から今後は慢性頭痛を訴えて医療機関を受診する患者が増加することが予想される。そこで医療を提供する側には慢性頭痛を正しく認識し、客観的に有用性の高い治療法を施す必要性がますます強まると考えられる。

前述のように片頭痛の発作時治療薬についてはトリプタン系薬剤が大変有用な薬剤であることは論を待たず、多くの患者を救済していると考えられる。他方予防薬に関しては従来からプロプラノロールやトリプタノール、ワソランといった薬剤が使用されてきたが副作用の点で問題が多い。また近年発売された塩酸ロメリジンについても有効率は55%と決して高いとはいえず、カルシウム拮抗薬に特

有の副作用も存在する。

漢方薬は従来から頭痛に対応してきた。保険収載のエキス製剤のうち、頭痛が適応になっているものだけでも9種類の方剤があるし、適応外でも例えば桃核承気湯とうかくじょうきとうや柴胡加竜骨牡蛎湯さいこかりゅうこつぼれいとう、抑肝散よくかんさんなどは頭痛に日常的に使用される。またエキス製剤に限らなければ、頭痛に用いられる方剤は、30~40種類は挙げられよう。このように多種多様の方剤が頭痛に使用されるのが漢方治療の特徴である。すなわち頭痛だけに着目するのではなく、他の心身の状態、例えば精神状態、冷えの有無、便通の状態、脈や舌の所見、腹部の所見等を総合的に勘案して個々の患者の現在の体調や体質(すなわち証)を決定し、その証に従った治療を行うのである。この利点は、個々の患者ごとに対応する副作用が少ないこと、他の随伴症状も緩和されること、患者の症状の時間的変化にも対応でき、きめ細かい治療が可能であること等である。他方、漢方医学は経験に基づく医学であり、その作用機序の解明はほとんどなされてこなかった。また、臨床的なエビデンスも不十分なため客観的な有効性についても疑問視する声がある。今回の研究は最終報告に向けての試走試験として漢方薬の有用性の有無を評価するものである。

漢方医学では証を病気の性質に従って大きく陰と陽の2つに分けることができる。陰証とは平素の体質傾向としては新陳代謝の低下を認め、病期には寒(冷え)の症状を主とする。陽証はこの逆で、新陳代謝の亢進と熱(のぼせや熱感)の症状を主とする。今回は陰証の代表として呉茱萸湯を、陽証の代表として五苓散を選択し、研究の単純化を図った。

今回の研究では呉茱萸湯群18例、五苓散群5例と前者に偏った。われわれの施設の頭痛

外来には長い間重度の頭痛に苦しみ、ほかの医療施設を転々とした難治性頭痛患者が多い。このため身体が疲弊し、新陳代謝が低下し、陰証を示す者が多かったと考えられる。

漢方薬は2種類とも70%以上の高い有効率を示した。今回はランダム化した試験ではないため単純な比較は出来ないが、西洋薬の有効率が50~70%と報告されている2)ことを考えると、それに比肩しうるものと評価されよう。しかも今回は、単純化するために患者を半ば強引にいずれかの方剤に振り分けた。証に合わせた投与を徹底するとより高い有効率を得られることが予想される。頭痛の悪化という有害事例が1例発生したが、投与中止によりすぐに回復した。証にあわせた治療を行えばこのような事例は発生しないと考えている。

頭痛の程度が改善したレスポonderにおいて頭痛回数が約半減した。漢方薬は頭痛の程度と頻度の両者を有意に減少させる有用性の高い手段であることが判明した。逆に程度が改善しないノンレスポonderについては頻度の改善も認められなかった。鎮痛剤使用回数についても同様であった。

筋硬度計による僧帽筋硬度は投与前に大きな個体差を有していた。今回は頭痛の型が片頭痛に偏っていたため、筋硬度と型の相関関係は評価不可能であった。また筋硬度は投与前後で一定の傾向を示さなかった。これはレスポonderでもノンレスポonderでも同様であった。この点もやはり、筋硬度が頭痛に影響を及ぼす筋緊張型頭痛症例がほとんどなかったことが影響しているものと考えられる。

電子瞳孔計による自律神経バランスの評価でも投与前後で一定の変化は見出せなかった。我々は、漢方薬の一部が自律神経バランスの

改善を図ることにより、その効果を発現する
と考えている⁴⁾。他方、副交感神経を刺激す
ると片頭痛が改善するという報告がある⁵⁾た
め、片頭痛に対する効果も自律神経バランス
の改善を介するものではないかと考えたが、
今回の結果では否定的であった。

頭痛に付随する症状は多彩であるが、今回
は特に冷えと月経痛を取り上げ、評価した。
いずれも約2割の改善を認めた。頭痛は改善
しないが冷えだけは改善したという例もあっ
た。前述したような漢方薬の特性から、長期
の服用で随伴症状の更なる改善が見込めると
考えられる。また、他覚的な診察所見でも冷
えや瘀血の改善を認めており、これらが頭痛
の改善に関連していると考えられる。

このように漢方治療は、強いて二つに分類
しただけでも慢性頭痛に対して効果が高く、
有用であることが示唆された。漢方本来の証
に従った治療を行えばその有用性はさらに高
まると考えられる。ただし、現代医学に求め
られるエビデンスを集積するための臨床研究
という見地から考えると、伝統的な漢方医学
的手法は修正されざるを得ない。なぜならば
漢方医学は患者の個体差を診断に結び付け
るところに特徴があるが、そのままではさま
ざまな個体差を持つ母集団をまるごと評価する
現代医学的手法になじまないからである。そ
れならば、似たような個体差を持つ患者を集
めて母集団とし、その中でランダム化比較試
験を行えばどうかという考えもあろうが、そ
のようなものが果たしてエビデンスとして評
価を受けうるものか、今後議論が必要である。
いずれにしてもエビデンスに基づくことが、
個々の患者にきめ細かく対応するという漢方
医学の特徴を、決して後退させるものであ
ってはならないので、その両立を図る臨床研究

のデザインを確立する必要がある。

目下のところ、慢性頭痛に関する漢方薬の
エビデンスは極めて少ない⁶⁾。われわれは最
終報告に向けて、漢方治療の特徴を生かした
ランダム化比較試験を計画中である。

E. 結論

今回われわれは2種類の漢方薬を用いて慢
性頭痛の予防薬として漢方薬が有用かを検討
した。その結果、漢方薬は2種類とも有効率
の点で西洋薬に劣らず、頭痛予防薬として有
用であることが示唆された。漢方薬は西洋薬
が効果不十分の場合や、副作用のため西洋薬
を使用できない場合等に積極的に試みられる
価値があると考えられる。

F. 研究発表

1. 論文発表

「頭痛診療における漢方の役割」

(CURRENT THERAPY 22(10):81-84, 2004)

2. 学会発表

2004年度日本頭痛学会（鹿児島）発表

2005年度国際頭痛学会（京都）発表予定

2005年度東洋医学会（富山）発表予定

- 1) 坂井文彦：頭痛の疫学と医療経済学。神
経研究の進歩 46(3):343-349, 2002
- 2) 寺本純：片頭痛の治療手引き。診断と治
療社,東京,1997
- 3) Sakai F et al: Pericranial muscle
hardness in tension-type headache. A
non-invasive measurement method
and its clinical application. Brain
118: 523-531, 1995
- 4) 若杉安希乃ら：漢方薬が瞳孔反応に及ぼ
す影響について - 香蘇散を用いて - .

- 自律神経 40:523-529, 2004
- 5) Hord E et al: The effect of vagus nerve stimulation on migraines. J Pain 4: 530-534, 2003
- 6) 石川鎮清ら：神経内科疾患と EBM、漢方治療における EBM-その現状と展望-. Prog Med 22 : 2142-2148, 2002

図 1

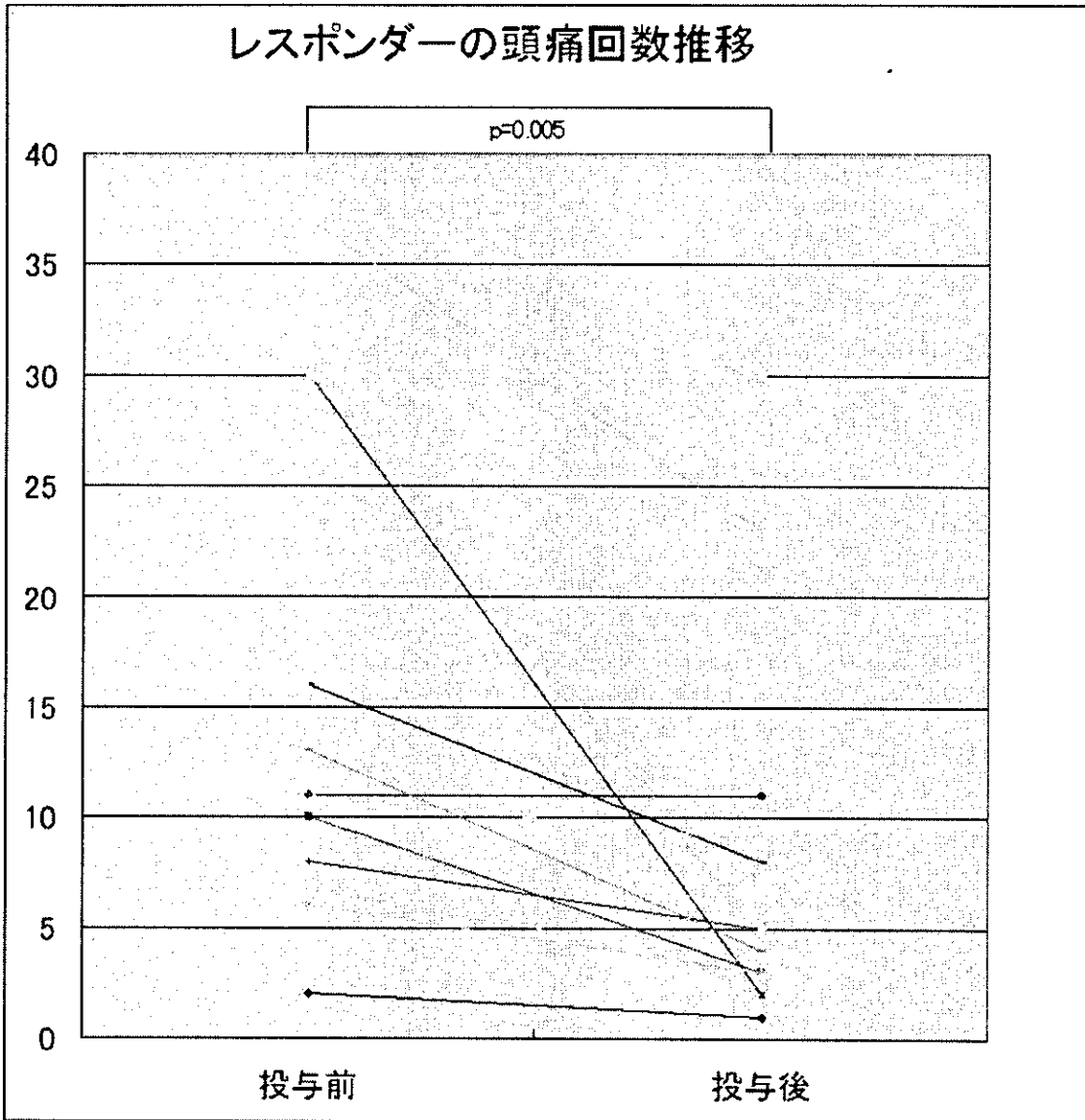
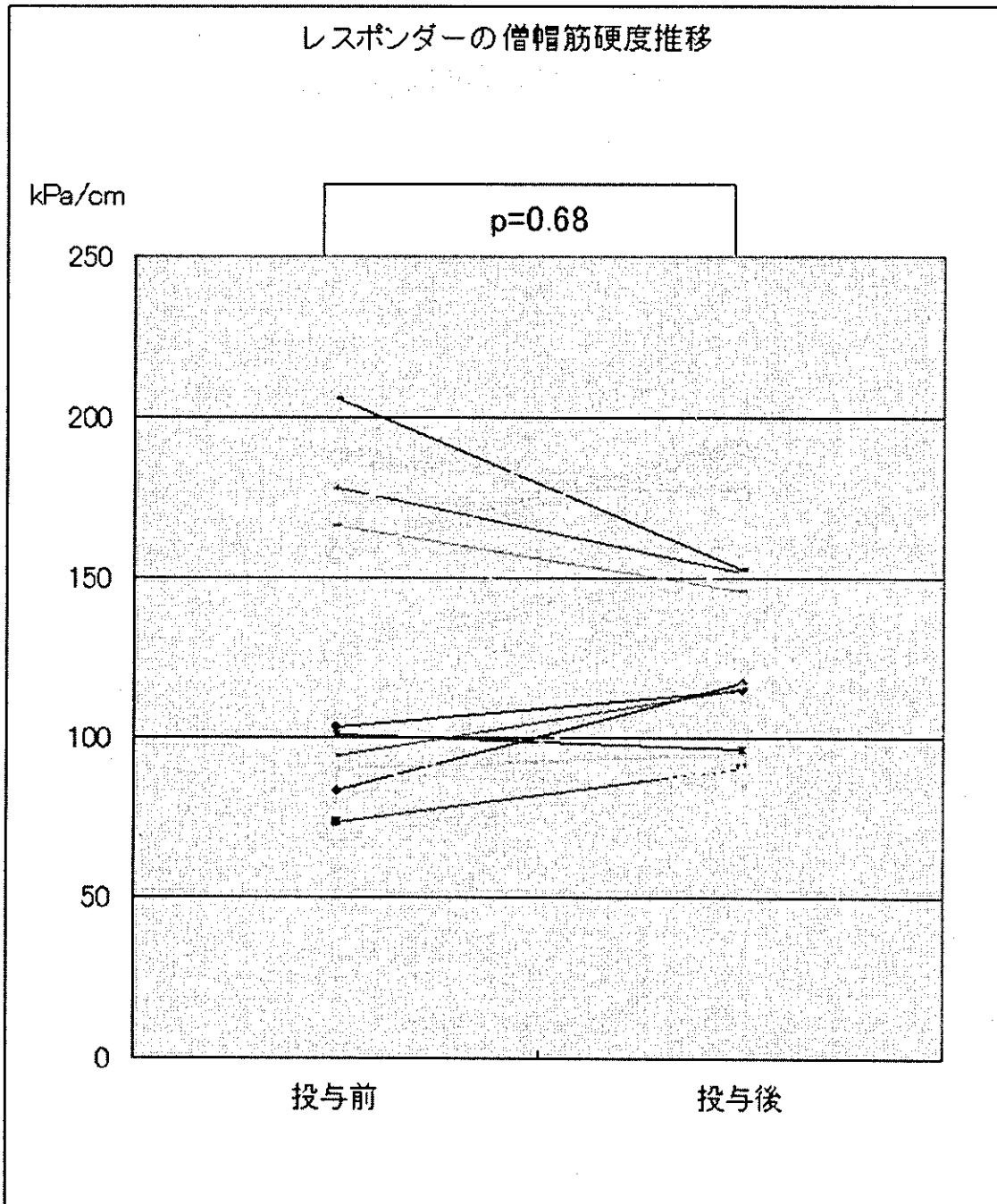


図 2



『慢性頭痛治療における漢方薬の有効性』に関する研究

分担研究者 花輪 壽彦 北里研究所東洋医学総合研究所所長

研究要旨 頭痛に使用される代表的漢方方剤である呉茱萸湯の慢性頭痛に対する効果を漢方医学の特質を考慮した臨床研究デザインで検討したところ、呉茱萸湯は頭痛発作日数と発作薬服用回数を有意に減少させ、また頭痛以外の随伴症状も改善させた。呉茱萸湯は慢性頭痛の頭痛発作予防薬として有用と考えられた。

A. 研究目的

漢方薬が慢性頭痛の予防薬として有用かを、漢方医学の特質を考慮した臨床研究デザインを使用して検討した。

B. 研究方法

対象は北里研究所病院・北里研究所東洋医学総合研究所・北里大学病院・新宿海上ビル診療所の慢性頭痛患者。エントリーの条件は1ヶ月に1回以上の頭痛発作を有する片頭痛あるいは緊張型頭痛患者(あるいはいわゆる混合型)とし、すでに漢方薬を服用している者は除外した。

試験のデザインは漢方薬の特質を考慮して通常の方法を修飾した。すなわち全体を二段階に分け、まず第一段階でレスポンドを限定し、第二段階でプラセボ対照二重盲検ランダム化比較試験を施行した。具体的には第一段階で全員に対して漢方医学の証を考慮せずにツムラ呉茱萸湯エキス7.5グラム/日を4週間服用してもらい、表1のアンケートに回答してもらった。合計点数が2点以上をレスポンドとし、レスポンドのみ4週間の休薬期間において第二段階に進むこととした。

表1 頭痛アンケート

① 頭痛改善度(程度)	
(ア)非常に軽くなった	4点
(イ)軽くなった	2点
(ウ)不変	0点
(エ)重くなった	-2点
② 頭痛改善度(頻度)	
(ア)激減した	4点
(イ)減少した	2点
(ウ)不変	0点
(エ)増加した	-2点
③ 冷え改善度	
(ア)温かくなった	1点
(イ)不変・もともと冷えない	0点
(ウ)冷たくなった	-1点
④ 月経痛改善度	
(ア)軽くなった	1点
(イ)不変・もともと月経がない	0点
(ウ)重くなった	-1点
⑤ 肩こり改善度	
(ア)よくなった	1点
(イ)不変・もともと肩はこらない	0点
(ウ)悪くなった	-1点

2点以上をレスポンドとする

第二段階の群分けはツムラ呉茱萸湯エキス製剤7.5グラム/日服用群(実薬群)とプラセボ7.5グラム/日服用群(偽薬群)。プラセボは味と外

見が実薬と同じになるように作成した。服用期間は 12 週間とした。服用前後で、直近 4 週間の発作日数と発作緩解薬使用回数、電子瞳孔計による自律神経機能、脳と腓腹筋血流量、僧帽筋硬度、指趾表面温、指趾皮膚血流、深部温、血小板サブスタンス P、血中セロトニン濃度を評価した。さらに随伴症状(冷え・月経痛・肩こり)の変化も評価した。統計は服用前後の比較について対応のある t 検定を用いた。

(倫理面への配慮)

すべての患者に試験の内容を十分に説明して書面による同意を得た。また試験の内容は各施設の倫理委員会において承認された。

C. 研究結果

慢性頭痛患者 42 例がエントリーした。第一ステージでレスポonderと判定されたのは 30 例で、このうち 27 例が第二ステージに進んだ。脱落者は多忙等、社会的理由に基づくものであった。偽薬群 13 例はすべて女性で平均年齢は 43.5 歳。頭痛型は片頭痛が 10 例で混合型頭痛は 3 例であった。実薬群 14 例のうち男性が 1 例で残りは女性、平均年齢はこちらも 43.5 歳であった。頭痛型の内訳は片頭痛 9 例、緊張型頭痛 1 例、混合型頭痛 4 例であった (表 2)。

表 2 第二ステージ 27 名の属性

		実薬群	偽薬群
症例数		14 例 (1 例 除き女性)	13 例
平均年齢		43.5 ± 12.6 歳	43.5 ± 14.3 歳
頭痛型	片頭痛	10 例	9 例
	緊張型頭痛	0 例	1 例
	混合型	3 例	4 例

直近 4 週間の発作日数は実薬群で 12.9 日から 10.3 日に有意に減少した ($p = 0.01$) のに対して、偽薬群では 9.5 日から 9.1 日と差を認めなかった ($p = 0.73$) (図 1a, b)。発作緩解薬服用回数は実薬群で 12.5 回から 8.7 回に有意に減少した ($p = 0.01$) のに対して、偽薬群では 5.8 回から 5.5 回と差を認めなかった ($p = 0.89$)。血中セロトニン濃度は実薬群で 113ng/ml から 123 ng/ml へと、有意差はなかったが上昇傾向を認めた ($p = 0.05$) のに対し、偽薬群では 123 ng/ml から 123 ng/ml と、変化を認めなかった ($p = 0.97$)。その他の項目は両群ともに変化が認められなかった。

随伴症状が改善した症例の割合は、冷え (実薬群:57% vs. 偽薬群:40%、以下同)、肩こり (57% vs. 30%) については実薬群のほうが大きかったが、月経痛については両群で差がなかった (21% vs. 20%) (表 3)。

表 3 随伴症状が改善した症例の割合

	実薬群	偽薬群
冷え	57%	40%
月経痛	21%	20%
肩こり	57%	30%

全体を通して呉茱萸湯の副作用と考えられる有害事象は認められなかった。

D. 考察と結論

呉茱萸湯は慢性頭痛患者の発作日数と発作緩解薬服用回数を減少させる効果があり、予防薬として有用と考えられた。その作用機序として、血中セロトニン濃度の上昇が関与している可能性が示唆された。また、頭痛以外

に随伴症状を改善させる効果も認められ、全身に作用する漢方薬の特徴を具現していると考えられた。今後の課題としてレスポンスの選択基準をどのように客観化するか、呉茱萸湯以外の方剤とどのように使い分けるか等について検討が必要である。

E. 研究発表

1. 論文発表

「頭痛診療における漢方の役割」
(CURRENT THERAPY 22(10):81-84, 2004)

2. 学会発表

2004年度日本頭痛学会（鹿児島）発表

2005年度国際頭痛学会（京都）発表予定

2005年度東洋医学会（富山）発表予定

脳動脈瘤破裂によるくも膜下出血の誤診と予後との関連

分担研究者 小川 彰 岩手医科大学 脳神経外科教授
研究協力者 久保 慶高 岩手医科大学 脳神経外科助手

A. 研究目的

重篤な疾患である「脳動脈瘤破裂によるくも膜下出血患者」の予後不良因子は何かを検討した。

B. 研究方法

最近6年間で岩手医科大学脳神経外科に搬送され、根治手術が行われたWorld Federation of Neurosurgical Societies分類1-4の389人を対象とした。Glasgow Outcome Scale(GOS)で予後不良な患者の頻度、原因を調べた。

(倫理面への配慮)

prospective studyで問題なし

C. 研究結果

GOSがDead, Vegetable, Severe disabilityであったのは69例(17.7%)であった。予後不良の原因として最も多かったのが根治術前の再出血で41%(28人)を占めた。誤診後に再出血をきたした患者は23人(33.3%)に認めた。誤診名または誤診された理由は、「片頭痛:9人(39%)」、「高血圧症:5人(21%)」、「感冒:3人(13%)」、「CTで異常がない:3人(13%)」、「その他:3人(13%)」であった。

D. 考察

くも膜下出血の予後は不良で、総死亡率は25-53%と報告されている。予後を悪化させる最も重要な因子は破裂脳動脈瘤の再出血である。くも膜下出血の大発作の前に少量の出血(マイナーリーク)を20%前後の症例で認めることがある。このような症例を正しく診断できた場合と誤診した場合では大きな差が認められるため、注意しなければならない。マイナーリークの症状は突然の頭痛が最も多いが、悪心・嘔吐、意識障害、め

まいが加わってくることもある。くも膜下出血の初期診断を正確にする上で最も大切なのは問診である。くも膜下出血の頭痛の典型的な症状は「今まで経験したことがない突然の激しい頭痛」である。問診上、このような頭痛患者がいれば、くも膜下出血を強く疑わなければならない。項部硬直はくも膜下出血発症早期には認められないため、注意を要する。また、脳血管攣縮による脳虚血症状や動脈瘤が直接動眼神経を圧迫して動眼神経麻痺をきたすことがある。画像診断として、CTが有用であり、発症24時間以内の診断率は92%である。CTで異常所見が認められない場合は、腰椎穿刺による髄液の観察やMRIのfluid-attenuated inversion recovery (FLAIR)法が必要である。

E. 結論

脳動脈瘤破裂によるくも膜下出血患者の予後は不良である。誤診や診断の遅れが予後の悪化につながるため、初期診察医におけるくも膜下出血の鑑別能力向上が重要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Anxiety before and after surgical repair in patients with asymptomatic unruptured intracranial aneurysm. Surg Neurol. 2004, 62(1):28-31
- 2) Treatment of vertebral artery aneurysms with posterior inferior cerebellar artery-posterior inferior cerebellar artery anastomosis combined with parent artery occlusion. Surg Neurol. 2004, 61(2):185-9

2. 学会発表

- 1) H16.日本脳神経外科学会総会
- 2) H16.日本脳卒中の外科学会
- 3) H16.Mt.Fuji Workshop on CVD
- 4) H16.北日本脳神経外科学会
- 5) H16.日韓脳卒中学会 他

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

片頭痛における炎症性メカニズムの関与に関する研究

分担研究者 吉良 潤一 九州大学大学院医学研究院神経内科

研究要旨 前兆のない片頭痛において健常群と比べ、頭痛間欠期の血清 MCP-1 およびMCP-1 値は有意に低く、頭痛発作と炎症性メカニズムの関連が示唆されたが、*Helicobacter pylori* 感染との関連はみられなかった。

A. 研究目的

片頭痛に関しては、その発症のメカニズムについて詳細が不明である点が多い。近年片頭痛の病態と免疫および炎症の関連についての報告が散見される。今回我々は前兆のない片頭痛患者、頭痛間欠期において血清サイトカイン及びケモカインの多項目同時測定を行い、慢性期における片頭痛患者と炎症および免疫系の関与について検討することを第1の目的とした。

また、血管性疾患をひきおこすとされる *Helicobacter pylori* (HP) 感染と片頭痛の発症との関連が報告されているが、その関与については不明であるため、前兆のない片頭痛発症におけるHp感染の関与について検討することを第2の目的とした。

B. 研究方法

1) 血清サイトカイン・ケモカイン測定

国際頭痛学会基準により診断された前兆のない片頭痛患者13例（すべて女性、採血時年齢 33.0 ± 8.8 歳 <平均±標準偏差>）、非頭痛健常対照30例（全て女性、採血時年齢 29.7 ± 7.8 歳）を対象とした。いずれの症例もアレルギー疾患および自己免疫疾患などの合併症がないことを、問診を行い確認。十分な説明を行った後、文書で同意を得たものより頭痛発作間欠期に静脈採血を行い、検体を血清分離したのち、 -80°C で凍結保存した。蛍光ビーズサブペンションアレイシステム (Bio-plex) を用いて、血清IL-1 β 、IL-2、IL-4、IL-5、IL-6、IL-7、IL-8、IL-10、IL-12 (p70)、IL-13、IL-17、IFN- γ 、TNF- α 、G-CSF、MCP-1、MIP-1

β の16種類のサイトカイン及びケモカイン濃度を同時測定した。統計学的には non-parametric Mann-Whitney U test を用い、 $p < 0.05$ を統計学的に有意とした。

2) 片頭痛とHp感染

国際頭痛学会基準により診断された前兆のない片頭痛患者33例（男1例、女32例、採血時年齢 36.3 ± 11.0 歳 <平均±標準偏差>）、非頭痛健常対照63例（男15例、女48例、採血時年齢 33.6 ± 11.8 歳）を対象とした。十分な説明を行った後、文書で同意を得たものより頭痛発作間欠期に静脈採血を行い、血清を分離。その後、血清Hp IgG抗体、Hp-Neutrophil activating protein (Hp-NAP) IgG抗体をELISA法を用いて測定した。Hp IgG抗体の保有率に関して χ^2 乗検定を用いて健常対照群と比較した。またHp-NAP IgG抗体についてはMann-Whitney U testを用いて健常対照群と比較した。

（倫理面への配慮）

文章で同意を得られた血清のみを使用。

C. 研究結果

1) 前兆のない片頭痛では健常対照群と比べて有意にMCP-1、IL-13が低下していた。その他の血清ケモカイン及びサイトカインの濃度は前兆のない片頭痛群で健常群と比べ、低値である症例も認められたが、統計学的に有意差を認めなかった。

2) Hp抗体陽性率およびHp-NAP抗体値については前兆のない片頭痛群（51.5%、 0.39 ± 0.15 ）と健常対照群（36.5%、 0.39 ± 0.13 ）で保有率の差異を認めなかった。

D. 考察

今回我々は、少数例の検討ではあるが、自己免疫疾患やアレルギー疾患など他疾患を問診上除外して、頭痛間欠期に前兆のない片頭痛と健常群の血清ケモカインおよびサイトカイン産生の差異を検討した。その結果、前兆のない片頭痛群にて健常群と比べ、MCP-1、IL-13が有意に低値であった。これまでにもTNF- α などの他の炎症性サイトカインの報告において頭痛期に上昇し、頭痛間欠期に発作期の消費過剰のため低下することが報告されており、今回の結果も頭痛期のMCP-1、IL-13の過剰消費に伴う代償性の低下の可能性が示唆され、頭痛期に炎症性メカニズムが関与している可能性が示唆された。

また、Hpおよびその菌体成分であるHp-NAPに関して片頭痛発症との関連をみたが、陰性であり、Hp感染と片頭痛発症には関連がないものと考えられた。

E. 結論

前兆のない片頭痛において健常群と比べ、

頭痛間欠期の血清MCP-1およびIL-13値は有意に低く、頭痛発作と炎症性メカニズムとの関連が示唆された。前兆のない片頭痛発作とHelicobacter pylori感染に関連はみられなかった。

F. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
日本頭痛学会31(3) 57, 2004

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

多施設共同研究を基盤とした片頭痛の分子遺伝学的研究

分担研究者 辻 省次 東京大学大学院医学系研究科脳神経医学専攻神経内科教授
研究協力者 百瀬 義雄 東京大学大学院医学系研究科クリニカルバイオインフォマティクス
研究ユニット科学技術振興特任教員
後藤 順 東京大学大学院医学系研究科脳神経医学専攻神経内科講師

研究要旨 片頭痛は遺伝因子と環境因子が発症に関与する多遺伝子性疾患であると推定されている。このような疾患の発症に関与する疾患関連遺伝子の同定は発症機序の解明や新たな治療法開発に役立つものと期待される。多遺伝子性疾患の疾患関連遺伝子の同定のためには、1. 罹患同胞対などを基盤とする連鎖解析アプローチと、2. 孤発性片頭痛症例を集積した大規模の関連研究 (association study) が必要であると考えられる。これらを実現するためには、多施設共同研究体制の構築が必須であり、片頭痛に関して国内 20 施設共同によるコンソーシアムを構築した。ゲノムリソースの集積と同時に、精度の高い臨床情報のデータベースの構築が必須であると考えられ、これらを三省合同倫理指針に従った手続きにより、多施設共同研究として共有し、研究を推進することが必要である。本年度は倫理委員会での承認を受け、ゲノムリソース収集、臨床情報データベースの構築を開始した。

A. 研究目的

本研究では、多施設共同研究体制を構築し、片頭痛の発症に関与する遺伝子要因を解明することを目的とする。

B. 研究方法

研究を推進していく上で大規模遺伝子多型解析をどのようなアプローチで進めることが重要であるかについて検討を行った。これを実現していくための検体収集、臨床データベースの構築、研究の推進体制についての検討を行った。

倫理面については三省合同倫理指針（ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針）に基づいて研究を推進するように留意した。

C. 研究結果

多施設共同研究を行うためのコンソーシアムには 20 施設からの参加を得ることができた。いずれも本邦における片頭痛診療において、指導的役割を果たしている施設である。

本研究は東京大学大学院医学系研究科のヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理審査委員会においてすでに承認を受け、現在共同研究施設においても倫理申請を行っているところである。

2003 年秋に国際頭痛学会により改訂された診断基準 (ICHD-II) に準拠して、患者の検体収集を行うこととした。検体収集に当たっては三省合同倫理指針（ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針）を遵守する。

また、患者検体収集に関しては個人情報保

護を遵守しながら、研究に必要な臨床情報の収集、データベース化するシステムを構築し、ゲノム情報とリンクさせた層別解析などを行うことができる体制を構築した。

片頭痛のような complex trait と考えられる疾患について、疾患感受性遺伝子同定には複数の解析アプローチを組み合わせることが重要である。

本研究では家系内多発発症者を対象としてパラメトリック連鎖解析や罹患同胞対法、同胞伝達不平衡解析を行う研究 M と、孤発例を対象として患者対照関連解析を行う研究 C とに分けた。研究 M ではゲノムワイド解析により連鎖領域を絞り込み、研究 C で得られた多数の孤発例を用いた関連解析により疾患感受性遺伝子の同定を目指す。

また共同研究各施設の提案ベースで候補遺伝子アプローチによる関連解析を行うことが可能であり、各提案は研究推進委員会での承認を受け、各施設にゲノムリソースと研究に必要な臨床情報を提供できるコンソーシアムの確立を目指している。

D. 考察

頻度の高い疾患 (common disease) においては、発症に関わる遺伝子は複数存在すると想定され、その疾患感受性遺伝子同定が注目されてはいるが、メンデル遺伝性疾患の研究にはない困難さが伴う。質の高い研究を行うためには患者を正確に診断することと、正常対照から可能な限り片頭痛患者を排除することが重要である。

疾患感受性遺伝子同定は、発症メカニズム解明や患者の個別化医療の確立、新しい治療法の開発に大きく寄与することが予測される。

また、片頭痛治療はトリプタン系薬剤が出

現して大きく変わったが、non-responder が存在することも判ってきた。作成した患者臨床データベースと多型解析を組み合わせた層別解析を行うことにより、個別化医療の実現も目指していきたい。

多遺伝子性疾患における疾患感受性遺伝子同定の報告は年々増えている。片頭痛は連鎖領域が多く報告されている割に、まだ確実な疾患感受性遺伝子が同定されていない疾患である。片頭痛のゲノム医学的研究において、このような多施設共同研究体制が構築できた意義は今後の研究を進める上で重要であると考ええる。

E. 結論

構築したシステムにより来年度以降も継続し、多施設の協力の下、検体収集と臨床情報データベースの構築を行っていく予定である。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Takahashi T., Igarashi S., Kimura T., Hozumi I., Kawachi I., Onodera O., Takano H., Saito M. and Tsuji S.: Japanese cases of familial hemiplegic migraine with cerebellar ataxia carrying a T666M mutation in the CACNA1A gene. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* 72: 676-677, 2002

2. 学会発表 なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

研究報告書

新国際頭痛分類の普及に関する研究

研究協力者 間中 信也 温知会間中病院長

研究要旨 新しい世界的な頭痛分類と診断基準(International Classification of Headache Disorders 2nd Edition ; ICHD-II) 国際分類第2版と呼ばれ 2004年に公表された。これを適切に邦訳し、それを普及させることが本研究の主眼である。まず全文を翻訳する作業を行った。日本頭痛学会の「新国際分類普及委員会」、および「厚労省頭痛ガイドライン研究班」が合同して翻訳作業を行い、2004年6月15日に国際頭痛学会(頭痛分類委員会)・厚生労働科学研究(慢性頭痛の診療ガイドラインに関する研究班)共訳、国際頭痛分類第2版(ICHD-II)、日本頭痛学会雑誌 2004;31:13-188.が刊行された。本報告書はその経緯を概説する。

A. 研究目的

頭痛の診療は世界共通の分類と診断基準に基づいて行うのが望ましい。世界的に統一された分類と診断基準がないと、頭痛の疫学調査の比較検討は不可能であり、治療ガイドラインの作成がおぼつかない。1988年、Olesen教授を委員長とする国際頭痛学会(International Headache Society : IHS)の頭痛分類委員会が頭痛の分類と診断基準を提案した(以後この基準を国際頭痛分類第1版、ないし単に「初版」と呼称する)。(1)

初版は初めての世界的な分類・基準として評価され、約15年間、疫学的研究や臨床研究に使用された。とくに片頭痛治療薬トリプタン系新薬の開発には大きく貢献した。その後トリプタン製剤の開発に触発され、頭痛研究が飛躍的に進歩した。その知識の集積を踏まえて国際頭痛学会は新しい国際頭痛分類を発表した。(2)

新しい世界的な頭痛分類と診断基準は International Classification of Headache Disorders 2nd Edition (ICHD-II) 国際分類第2版と呼ばれ 2004年に公表された。これを適切に邦訳し、それを普及させることが本研究の主眼である。

B. 研究方法

日本頭痛学会に次のメンバーから構成される「新国際分類普及委員会」を立ち上げた(2003.11.14設立)。

・顧問(アドバイザー): 福内靖男、中島健二、岩田誠

・全体総括: 坂井文彦

・委員長: 間中信也、副委員長: 竹島多賀夫

・実務委員: 柴田興一(緒言)、竹島多賀夫(片頭痛)、平田幸一(緊張型頭痛)、山根清美(群発頭痛)、森松光紀(そのほかの一次性頭痛)、頭頸部外傷(喜多村孝幸)、上津原甲一(血管障害)、北川泰久(頭蓋内疾患)、五十嵐久佳(物質・離脱頭痛)、坂井文彦(感染)、荒木信夫(ホメオスターシス)、清水俊彦(頭頸部疾患)、端詰勝敬(精神疾患)、宮崎東洋(神経痛顔面痛)、間中信也(そのほかの頭痛)、鈴木則宏(付録)、寺本純(用語)、

・協力委員: 辻省次、島津邦男、瀬川昌也、高橋和郎、高柳哲也、寺尾章、作田学、片山泰朗、和嶋浩一

さらに「厚労省頭痛ガイドライン研究班」の班員の全員が翻訳作業に協力した。

翻訳作業は、まず ICHD-II の全文を電子化し機械翻訳を行った。これをもとに手直しし